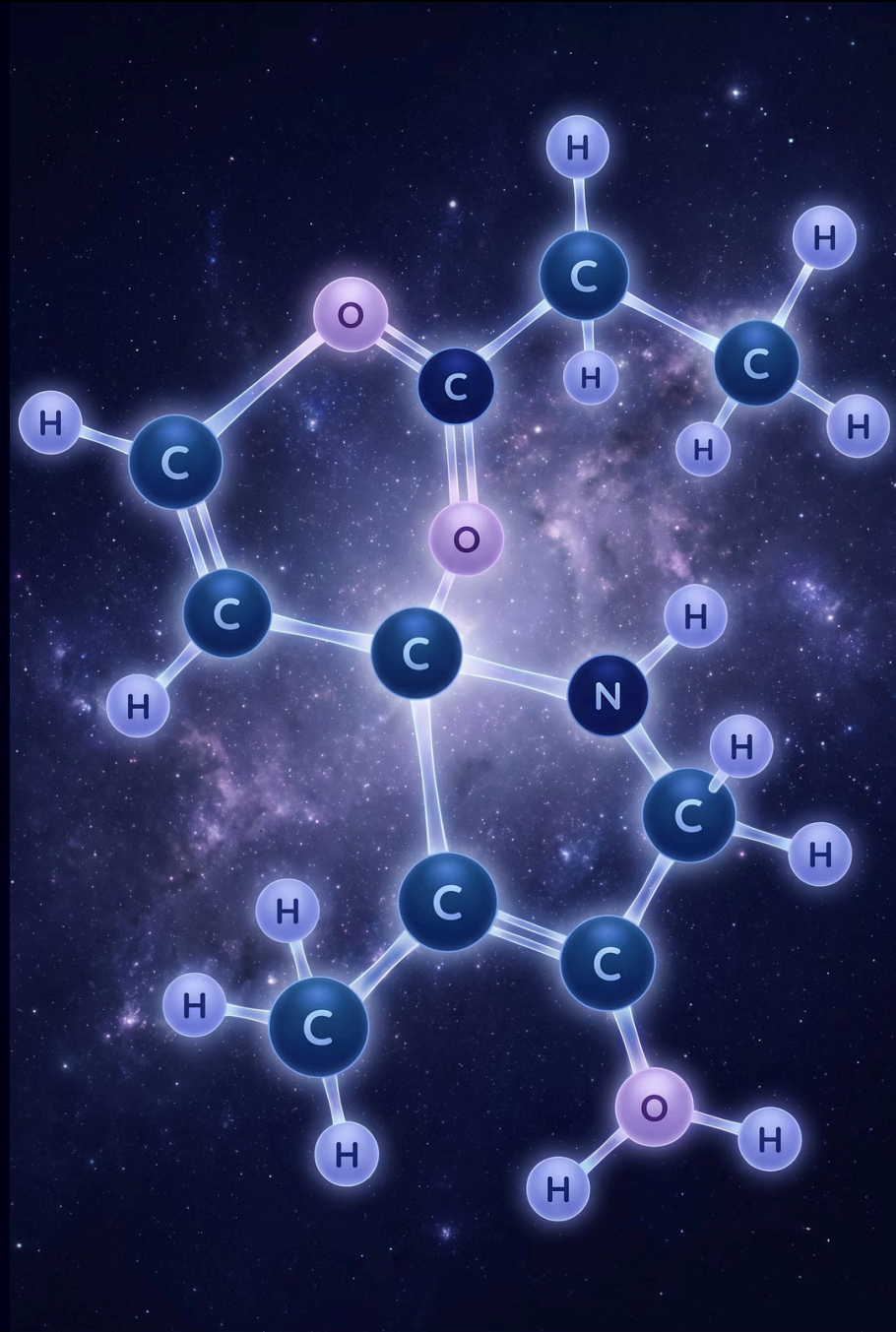
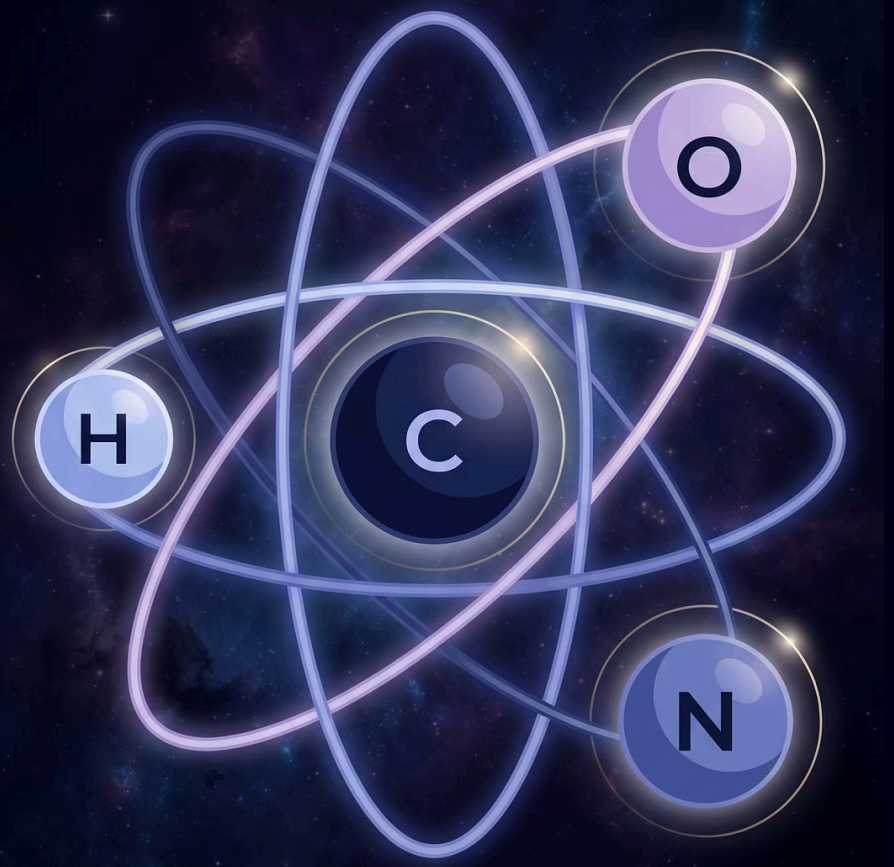
Karboksilik Asitler ve Nitriller

Yapısal Mimari, İsimlendirme ve Fiziksel Özelliklerin Analizi

DERS SUNUMU

TERADİGMA



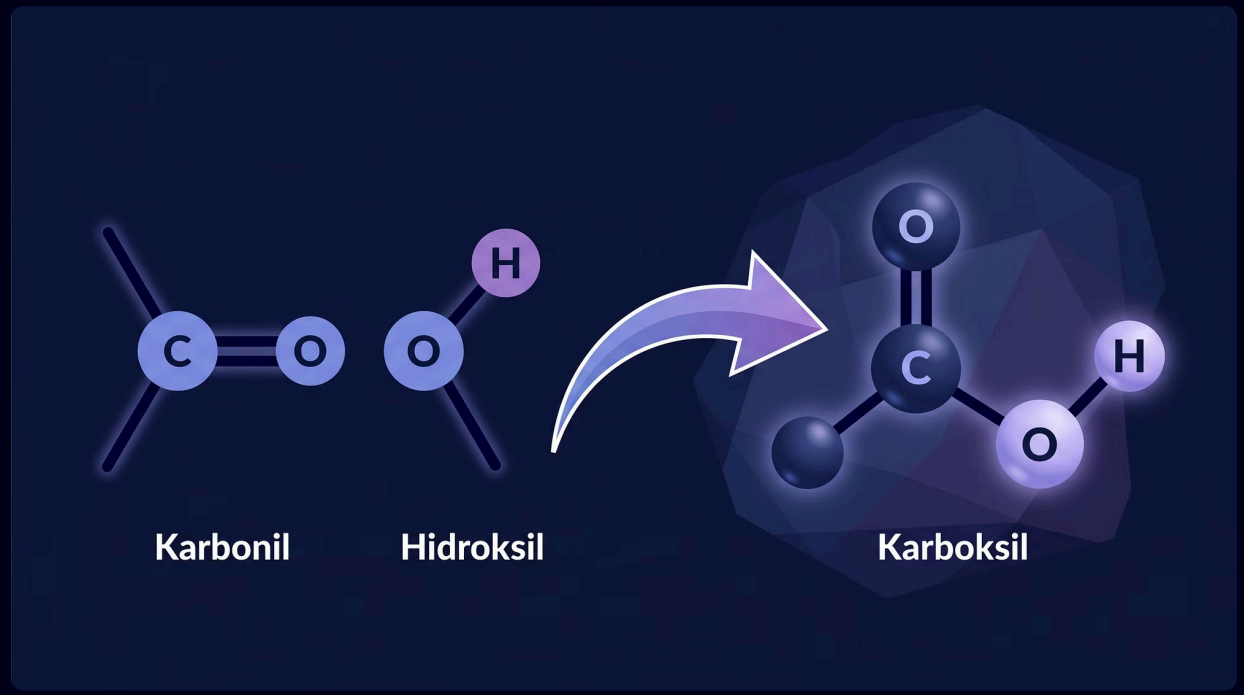


Maddenin Perdesinde Sanat

Karbon, hidrojen, oksijen, azot — dört element, dört şuursuz atom.

Ama bu atomların bir araya getirilişindeki düzen; ne tesadüfle, ne de atomların kendi kararıyla açıklanabilir.

> Karboksilik asitler ve nitriller: rastgele değil, **görevli** moleküller.



Karboksil Grubu: İki Gruptan Doğan Yeni Kimlik

- Karbonil (C=O) ve hidroksil (–OH), aynı karbon üzerinde birleştirilmiştir
- Bu birleşme, bileşenlerinin ötesinde tamamen yeni bir kimyasal kimlik ortaya çıkarır
- Bu özelliğe **emergent** (zuhur eden) özellik denir

> İki parçanın toplamından fazlası — ama bu "fazlalık" kendi kendine gelmiş olamaz.

sp² Hibritleşmesi ve Düzlemsel Geometri

Karboksil grubunun merkez karbonu, **sp² hibritleşmesine** tabi tutulmuştur.

120° Düzlemsel Geometri

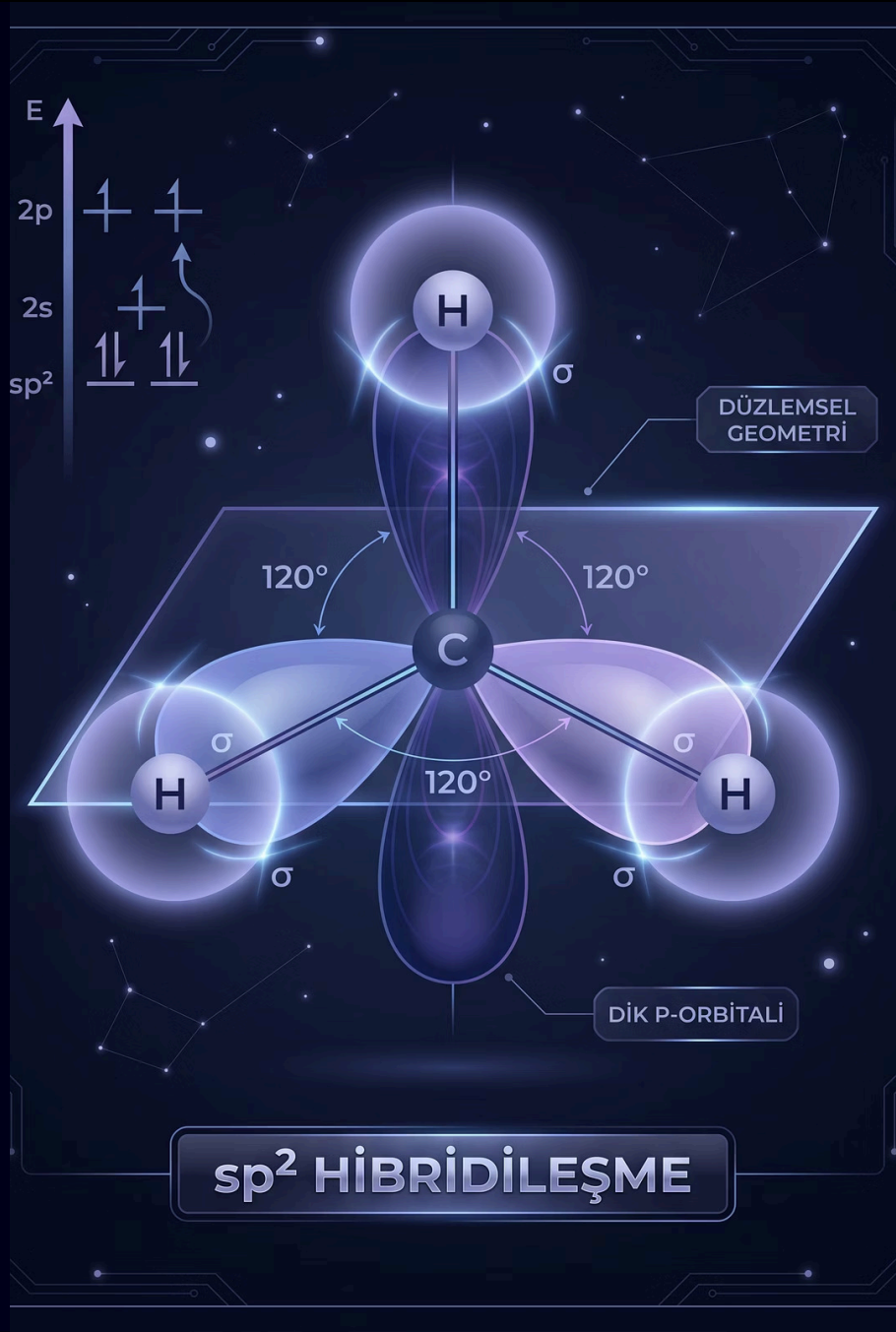
Trigonal düzlemsel yapı, 120 derecelik açılarla mükemmel bir geometri oluşturur.

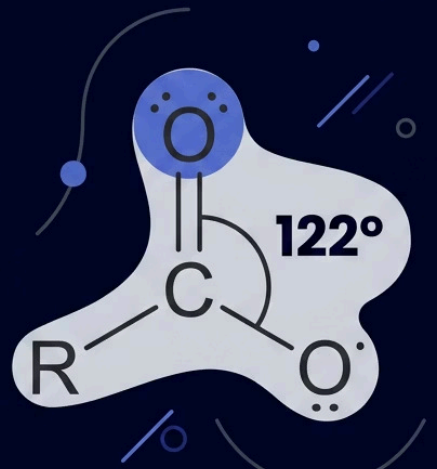
Kristal İstiflenmesi

Düzlemsellik olmadan kristal istiflenmesi bozulur, biyolojik reseptör uyumu çöker.

Anahtar-Kilit Tanıma

Anahtar-kilit tanıma mekanizmaları işleyemez hale gelir.





Geniş O=C–O Açısı

Lone çift itmesi, O=C–O açısını idealden (%120) (%120) genişletir.

Dar C–C=O Açısı

Aynı etki, C–C=O açısını idealden daraltır.

İnce Ayarlanmış Bağ Açıları

Mikrodalga spektroskopisi, "ideal" 120 dereceden hassas sapmalar göstermiştir:

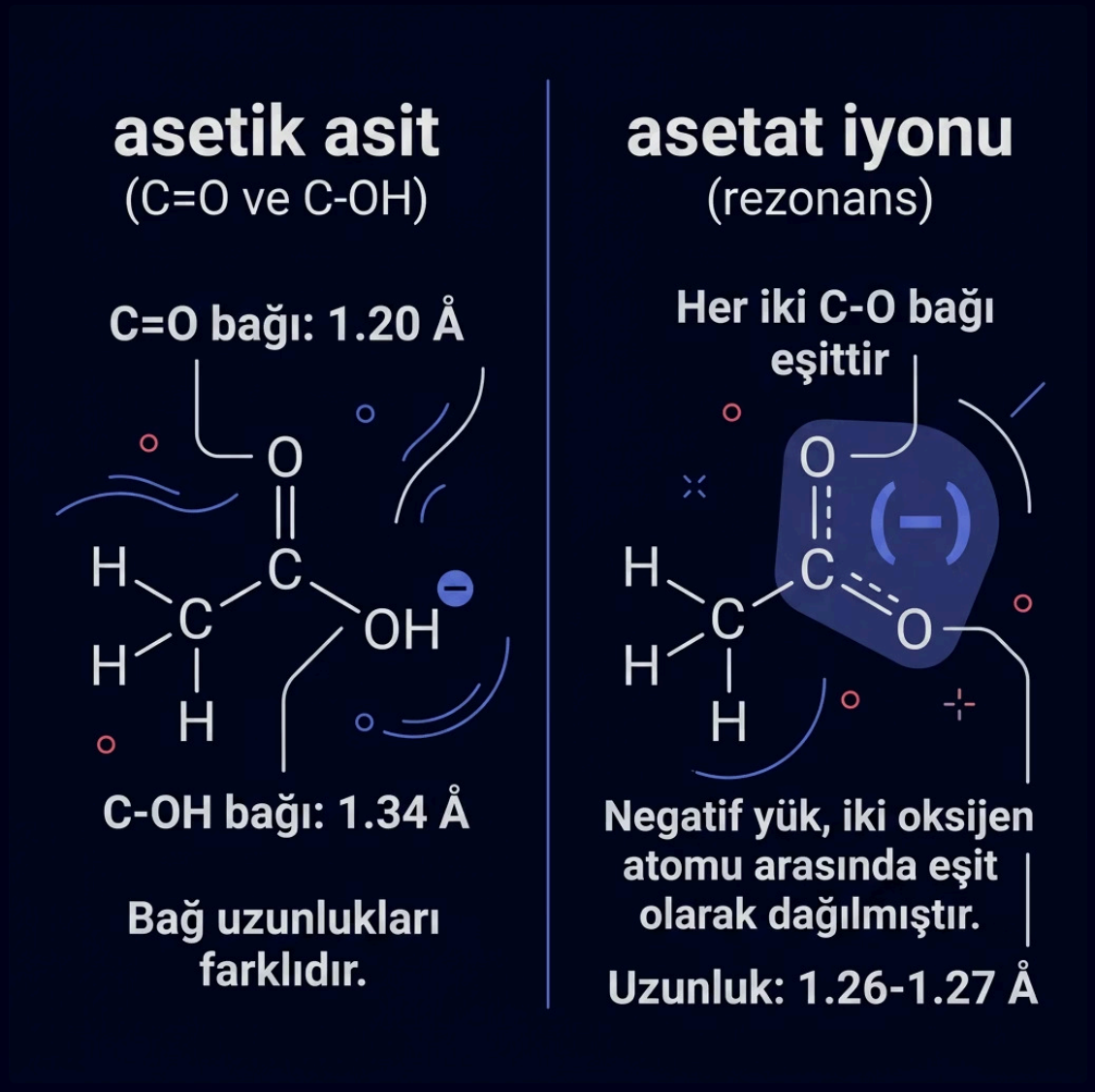
Bu sapmalar, karbonil oksijeninin ortaklanmamış elektron çiftlerinin oluşturduğu elektrostatik itmenin zorunlu sonucudur — atomların kararı değil, fiziksel yasaların dayattığı **görevli bir duruş.**

O=C–O Bağ Açısı
Yaklaşık **122°** — idealden geniş

C–C=O Bağ Açısı
Yaklaşık **119°** — idealden dar

Rezonans: Yükün Adaletle Dağıtılması

Asetik asit (CH3COOH) iyonlaştığında, negatif yük tek bir oksijende bırakılmaz:



X-ışını kristalografisi bu eşitliği ölçmüştür. Yük iki atom arasında tam olarak paylaştırılmıştır — buna **rezonans kararlılığı** denir.

Asit Formunda
C=O bağı **1.20 Å**, C–OH bağı **1.34 Å** — ikisi birbirinden farklı

Asetat İyonunda
Her iki C–O bağı da **1.26–1.27 Å** — tam eşit

Rezonansın Biyolojik Sonucu

Rezonans kararlılığı, karboksilik asitleri alkollere kıyasla yaklaşık **10^{11} kat** daha asidik kılar:

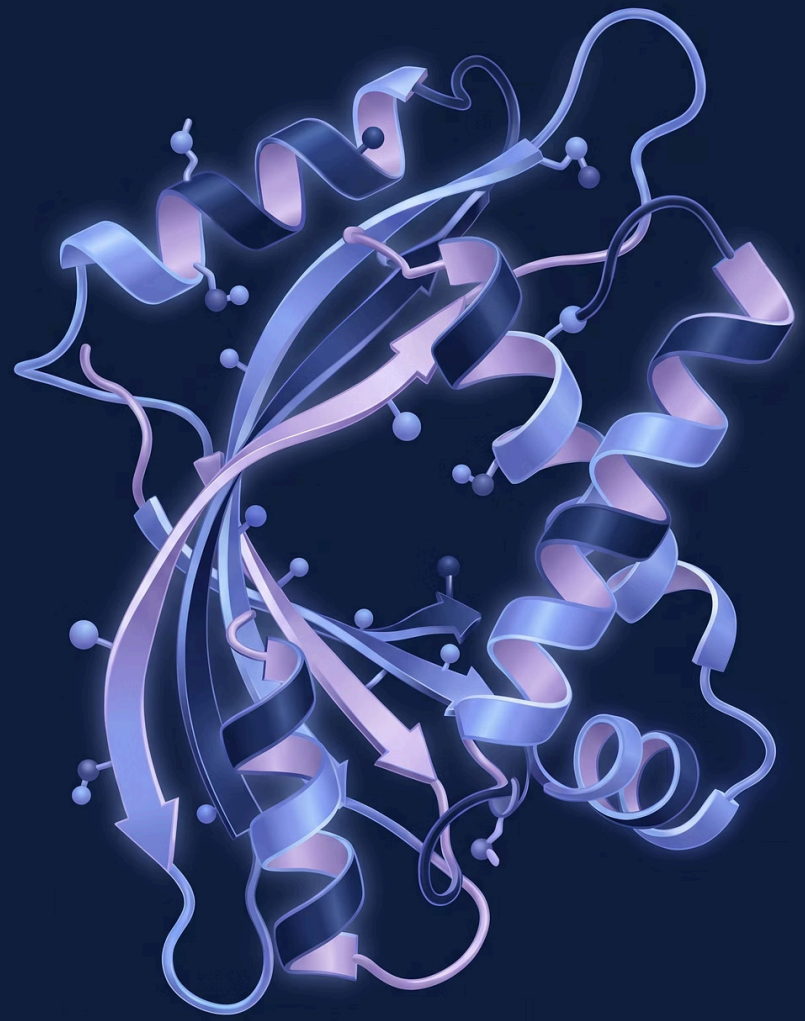
Alkollerde ($R–O^-$)

Negatif yük tek oksijende hapsolur → yüksek enerji, kararsız

Karboksilik Asitlerde

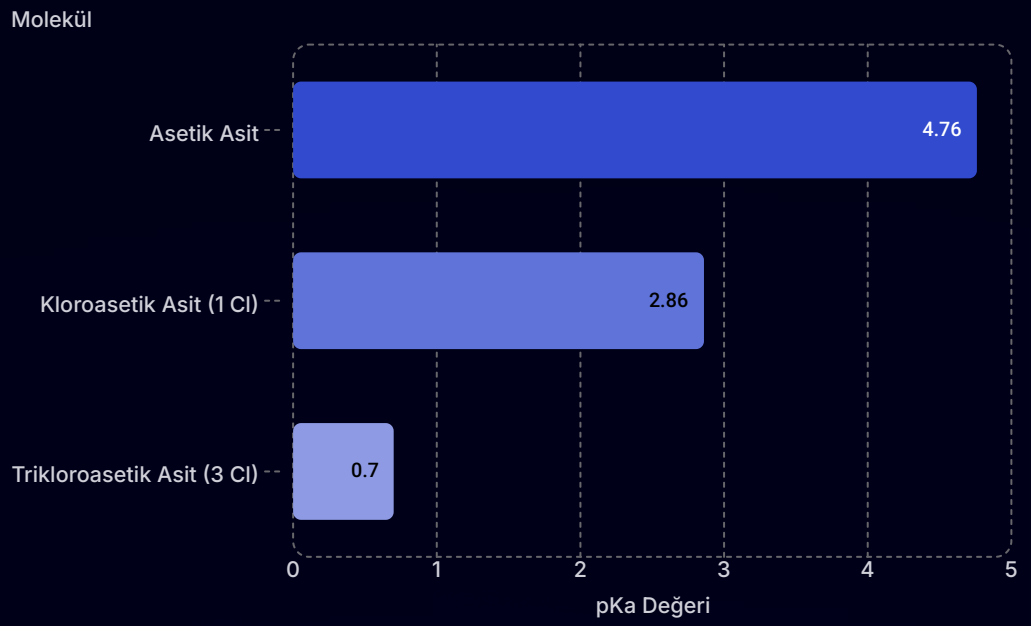
Yük iki oksijene dağıtılır → düşük enerji, kararlı

> Bu rezonans prensibi atomlara kodlanmamış olsaydı, amino asitler fizyolojik pH'da iyonlaşamaz, proteinler üç boyutlu yapılarını kazanamaz ve bildiğimiz anlamda hayat imkânsız hale gelirdi.



İndüktif Etki: Uzaktan Kontrol

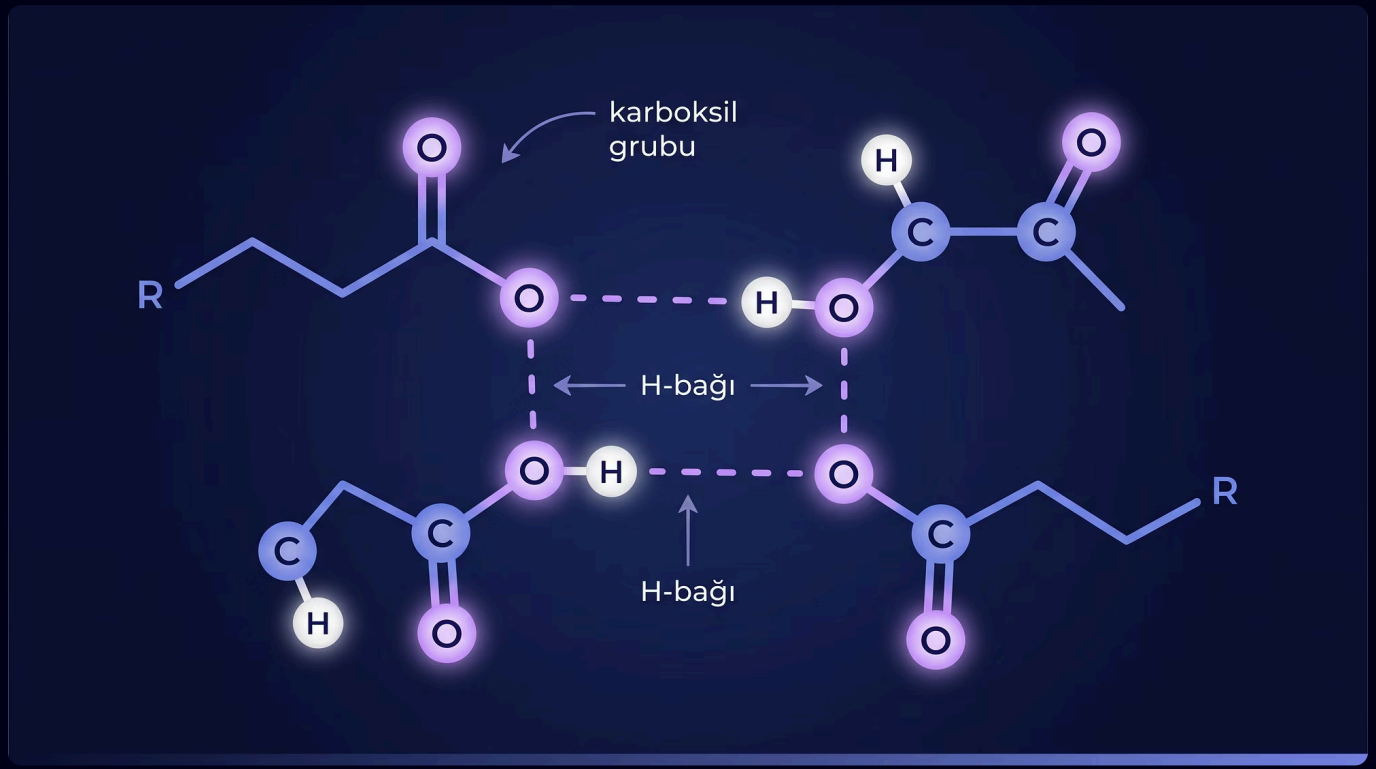
Molekülün uzak ucundaki atomlar, karboksil grubunun asitliğini **sigma bağları üzerinden** değiştirebilir:



Molekülde yapılan mikro değişiklikler, makro özelliklerde hassas ince ayar imkânı sunar.

İlaç tasarımcıları bu mekanizmayı kullanarak çözünürlük ve emilim oranlarını ayarlamaktadır.

Klor atomlarının sayısı arttıkça elektronegatif çekim güçlenir, proton ayrılması kolaylaşır ve pKa değeri dramatik biçimde düşer.



Dimerleşme: Moleküler Dayanışma

Sıvı ve gaz fazında iki karboksilik asit molekülü, **iki karşılıklı hidrojen bağı** üzerinden 8 üyeli kararlı bir halka oluşturur.

Fark, dimerleşmenin molekülleri "el ele tutturan" yapısından kaynaklanır.

Asetik Asit

60 g/mol → Kaynama noktası **118 °C**

1-Propanol

Benzer ağırlık → Kaynama noktası **97 °C**

Dimerleşmenin Termodinamiği

Gaz fazında dimerleşme entalpisi (ΔH): yaklaşık **−14 ile −15 kcal/mol**

Entropi Kaybı

İki molekülün birleşmesi **entropiyi azaltır** → normalde istenmeyen durum

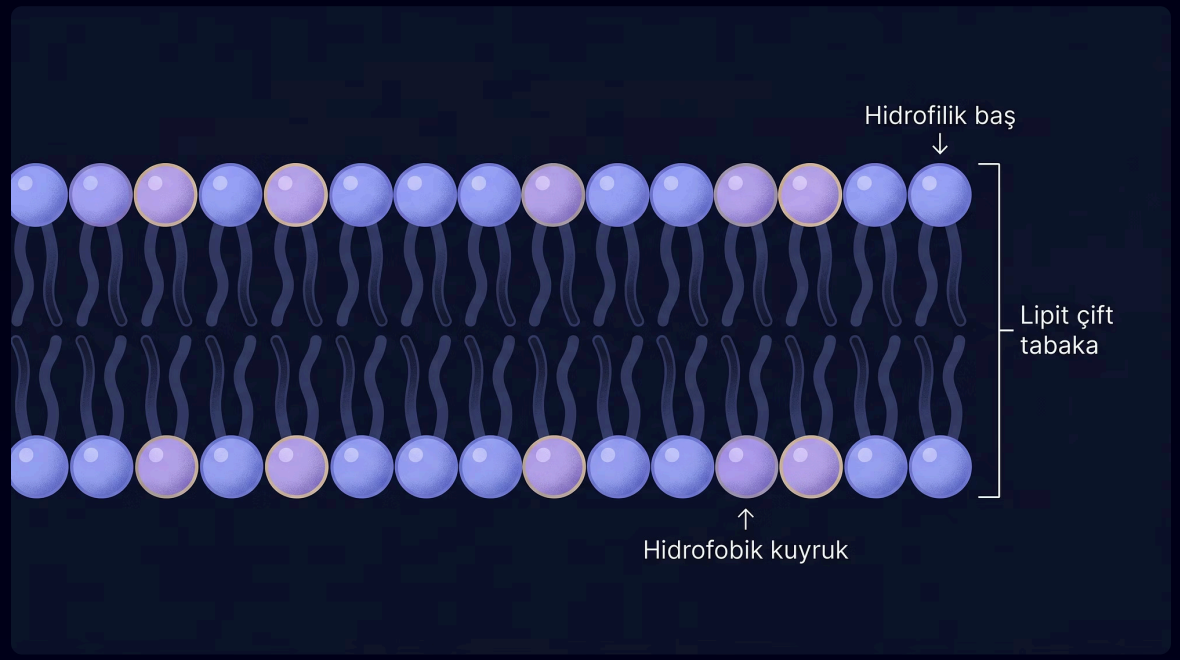
Entalpi Kazancı

Hidrojen bağlarından gelen **yüksek enerji kazancı** bu kaybı fazlasıyla telafi eder

Biyolojik Sonuç

Asitler uçuculuktan korunur, oda sıcaklığında sıvı kalır, biyolojik sistemlerde görev alır

Bu termodinamik dengeye **Entalpi-Entropi Telafisi** denir.

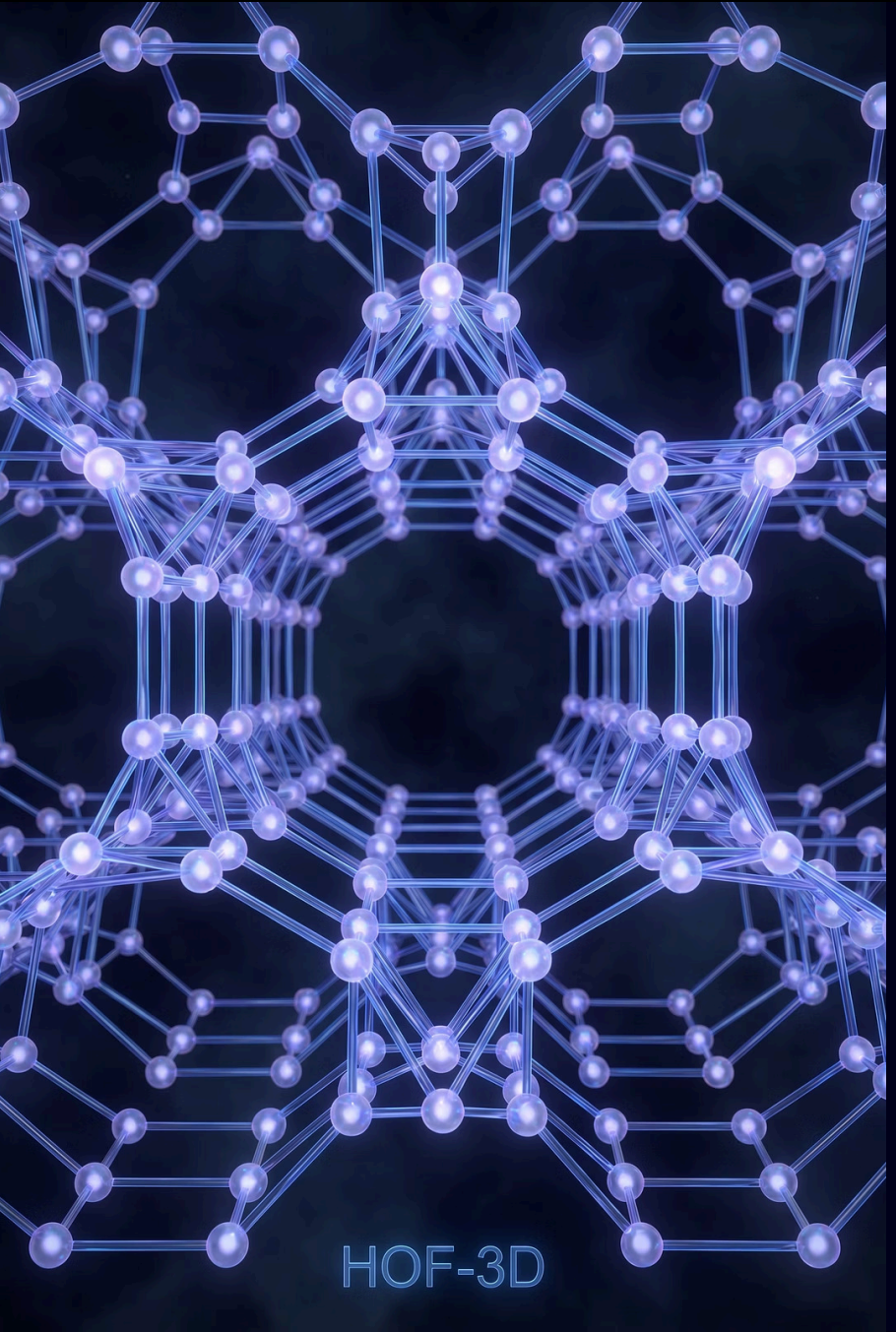


Çözünürlük ve Tamponlama

- 1–4 karbonlu karboksilik asitler su ile her oranda karışabilir; zincir uzadıkça hidrofobik karakter baskın gelir
- Kısa zincirli asitler: sitoplazmada enerji metabolizmasında görevli
- Uzun zincirli yağ asitleri: hücre zarlarını oluşturur

Karboksilik asitler zayıf asitlerdir (pKa ≈ 4–5) — bu "zayıflık", biyolojik **tamponlama sistemlerinin** temelidir.

Proteinlerin hidrofobik ceplerindeki karboksil grupları, pKa değişimine göre enzimlerin aktivitesini açıp kapatan bir **anahtar** görevi görür.



HOFs: Moleküler Tuğlalarla İnşa Edilen Yapılar

Dimerleşme yeteneği, malzeme biliminde **Hidrojen Bağlı Organik Çerçeveler (HOFs)** üretmek için kullanılmaktadır.

H8PEP Ligandları

Sekiz karboksil grubu üzerinden komşu moleküllere bağlanır

3D Gözenekli Ağ

Boyutlu, gözenekli, kararlı bir ağ yapısı oluşur

Uygulamalar

Gaz depolama, ayırma, WLED teknolojisi

> Yalnızca hidrojen bağlarıyla ayakta duran bu yapılar, "zayıf" etkileşimlerin toplu halde nasıl muazzam bir mimari oluşturabildiğinin teknolojik kanıtıdır.

Nitrillerin Geometrisi: Doğrusal Oklar

Nitril grubunda (–C≡N) karbon ve azot atomları **sp hibritleşmesine** sahiptir.

Bu "doğrusal ok" yapısı, hacimli grupların giremediği enzim tünel ve ceplerine nüfuz edebilmek için ideal bir geometri sunar.

Bağ Açısı
Tam **180°** — kusursuz doğrusallık

C≡N Bağ Uzunluğu
Yaklaşık **1.16 Å** — son derece kısa ve güçlü

Bağ Yapısı
Bir sigma + iki pi bağından oluşur

Nitrilin Dipol Momenti: Elektrostatik Sinyal

Azotun yüksek elektronegatifliği, siyano grubuna güçlü bir kalıcı dipol moment kazandırır:

3.92 D

Asetonitril

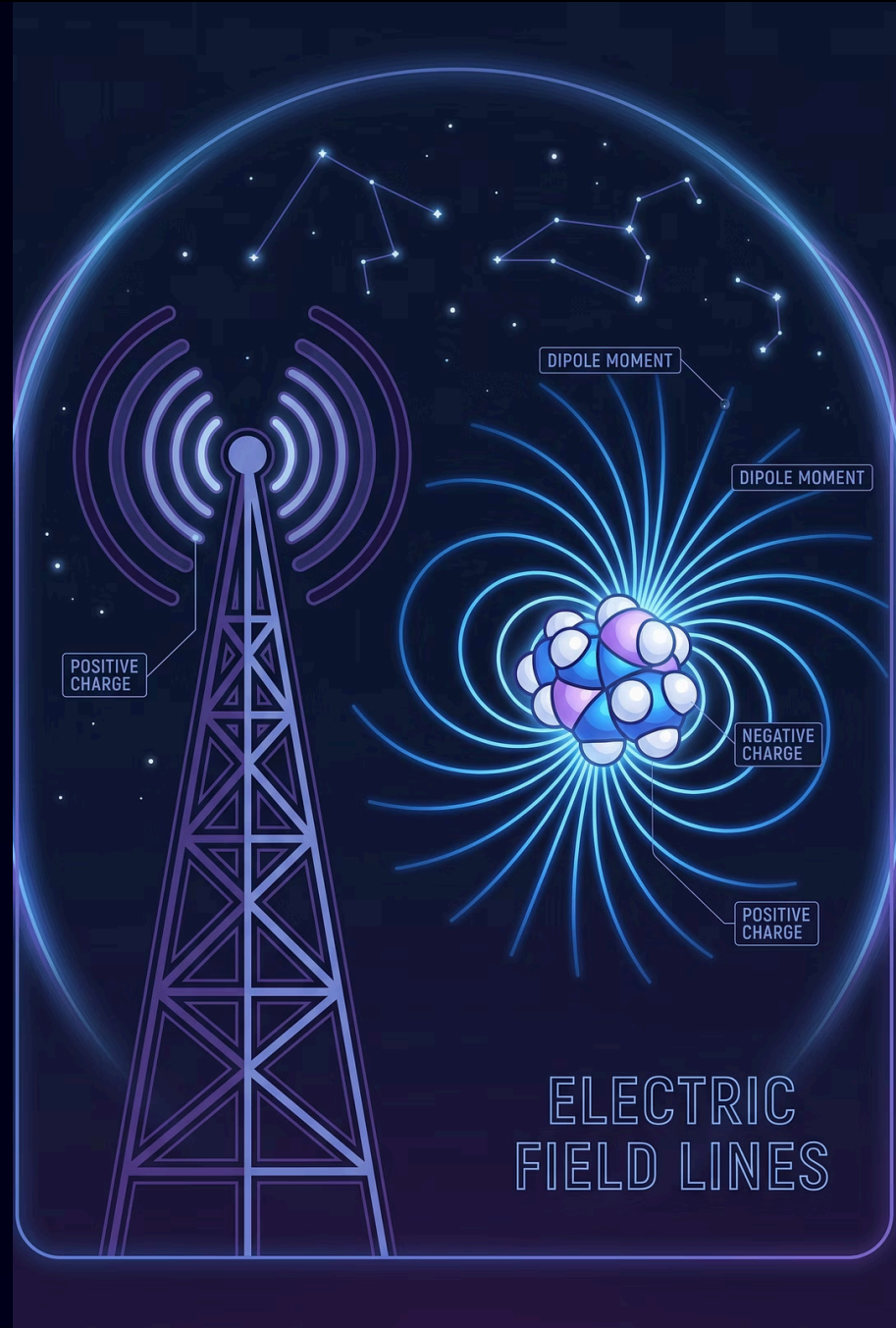
3.44 – 3.92 Debye aralığında güçlü dipol moment

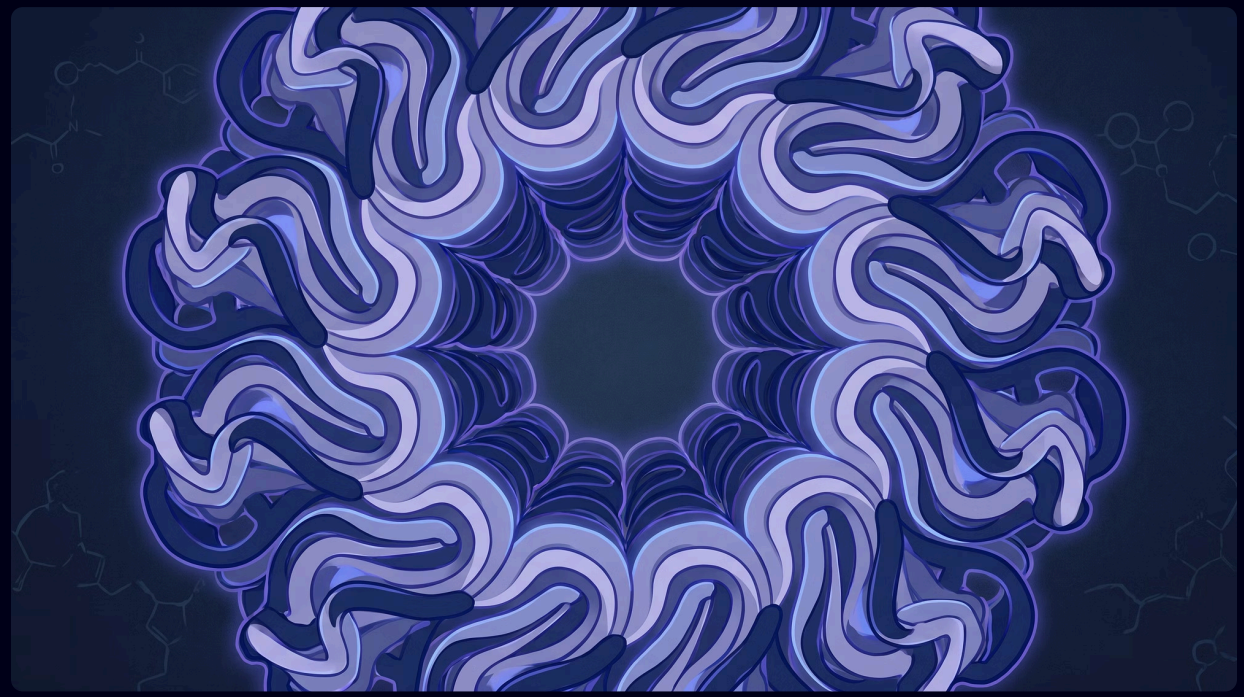
1.85 D

Su

Karşılaştırma için referans değer

Bu güçlü elektrostatik alan, ilacın hedef protein tarafından "algılanmasını" sağlayan bir sinyal kulesi gibi işlev görür. Nitril ucu, Arginin gibi pozitif yüklü amino asitlerle veya protein omurgasındaki amid gruplarıyla spesifik etkileşimlere girerek molekülü hedefe kilitler.





QueF Enzimi: Doğanın Tek Nitril Redüktazı

QueF enzimi (7-siyano-7-deazaguanin redüktaz), nitril grubunu amin grubuna indirgeyen bilinen tek enzimdir.

> Bir enzim, bir substrat, bir tünel — her birinin varlığı diğerinin varlığını gerektirir. Parçalar birbirinden bağımsız oluşamazdı.

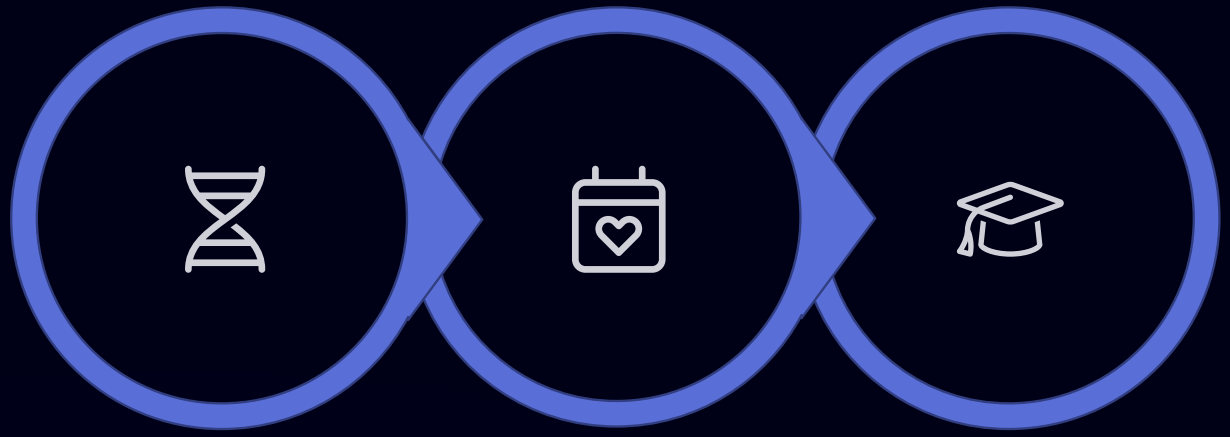
Görevi

Genetik bilginin doğru okunması için gerekli olan **Queuosine** biyosentezi

Yapısı

On alt birimden oluşan (homodekamerik), tünel kıvrımı (tunnel-fold) mimarisine sahip karmaşık bir sistem

QueF Reaksiyon Mekanizması

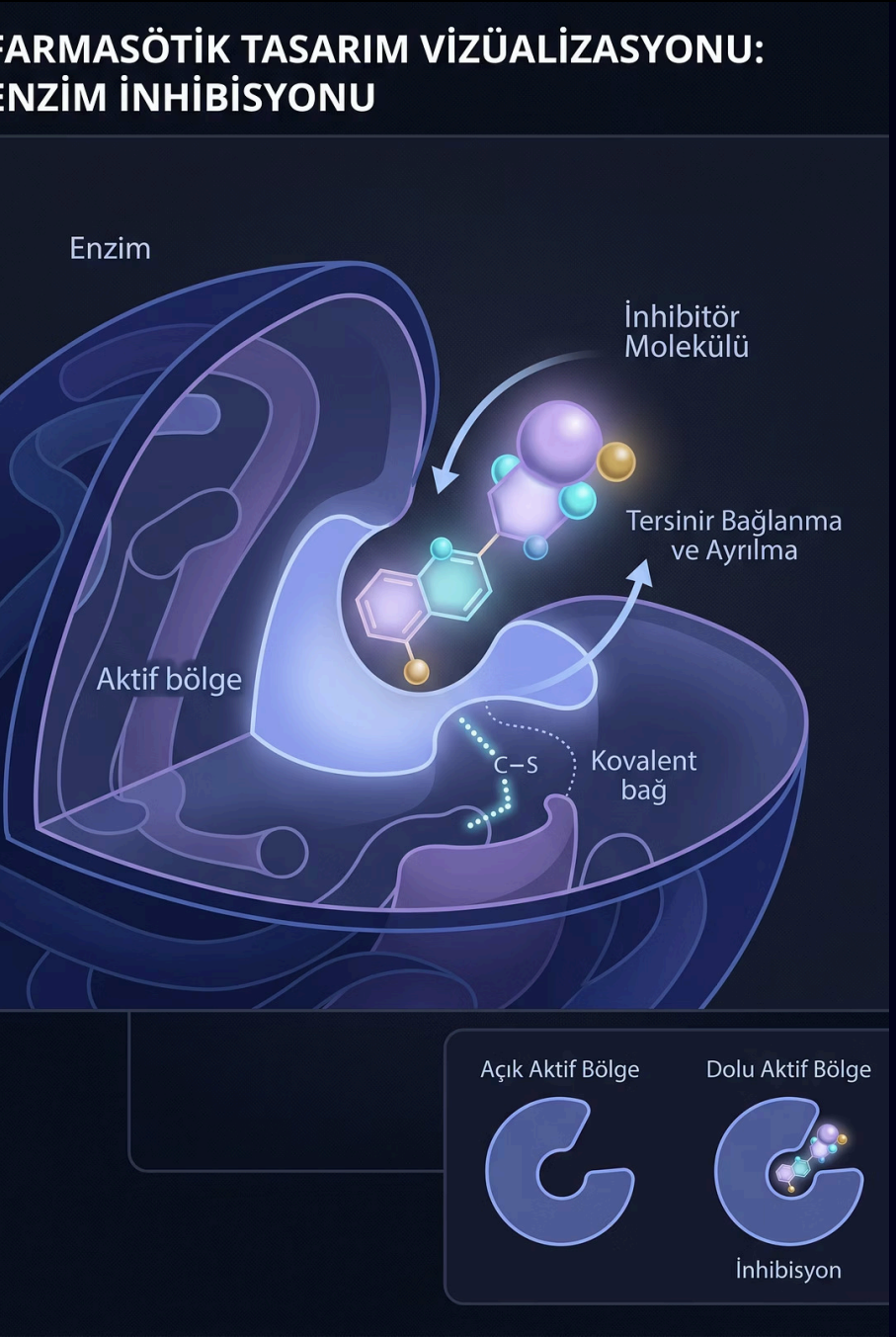


Bağlanma

Kovalent Bağ

İndirgeme

Bu üç aşamalı mekanizma, reaktifliği düşük nitril grubunu önce aktive ederek ardından indirger — her adım bir sonrakini zorunlu kılan hassas bir kimyasal koreografi.



İlaç Tasarımında Nitriller: Biyoizosterizm

Nitriller, ilaç tasarımında **biyoizoster** (işlevsel yedek) olarak kullanılır:

Karboksil Yedeği

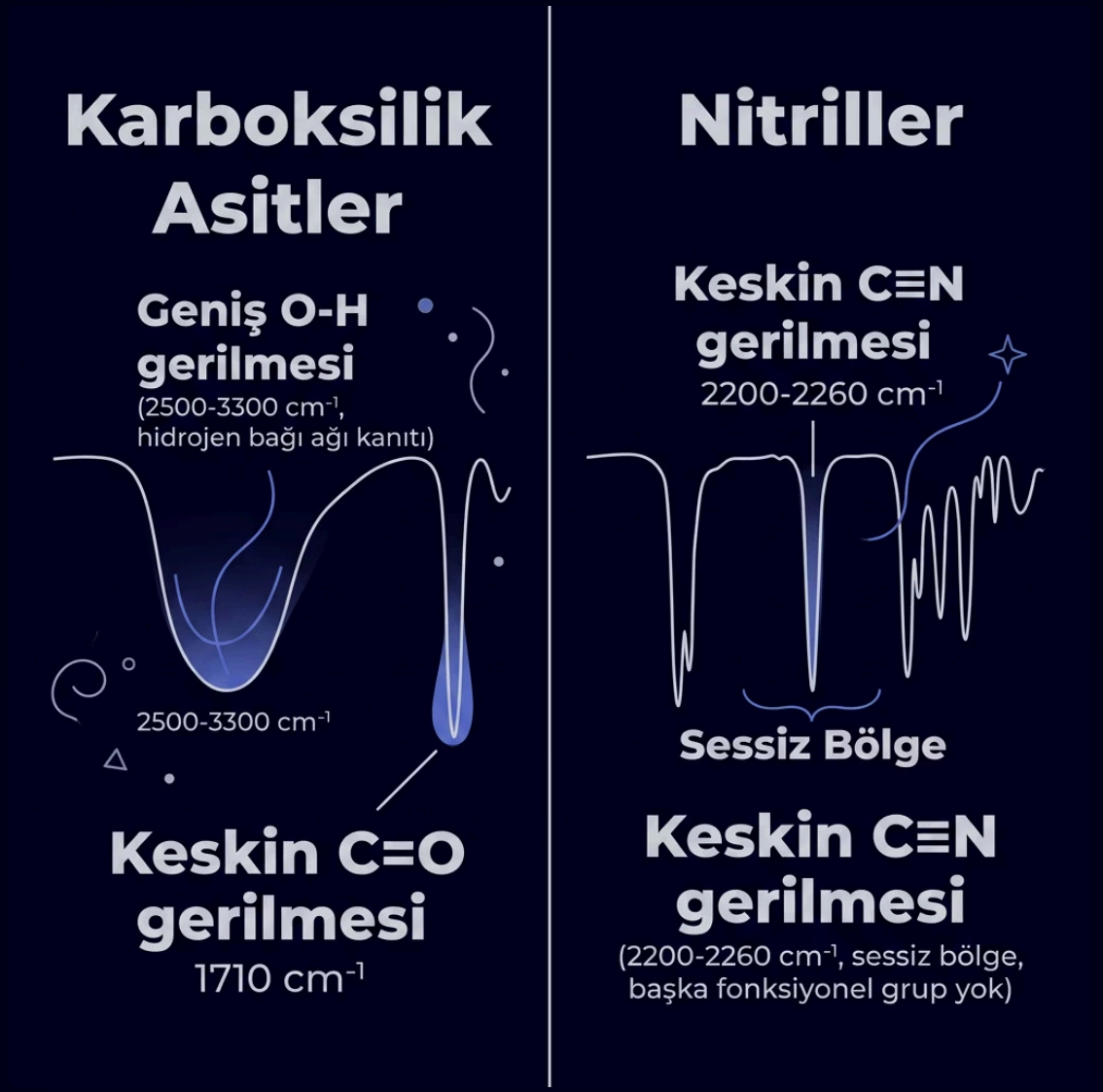
Nitril, karboksilike benzer elektronik özellikler gösterir ama iyonlaşmaz → hücre zarından geçiş (lipofilite) artar

Savaş Başlığı

DPP-4 inhibitörleri (Vildagliptin, Saxagliptin) nitril grubu üzerinden enzimin aktif bölgesindeki Serin/Sistein ile **tersinir kovalent bağ** kurar

⚠ Kovalent bağın tersinir olması kritik bir ince ayardır: kalıcı olsaydı toksik, çok zayıf olsaydı etkisiz olurdu.

Spektroskopi: Moleküler İmzanın Okunması



Sessiz bir odada çalan tek zil — karmaşık biyolojik karışımlarda bile nitril içeren molekülleri parmak izi hassasiyetinde tespit ettirir.

Karboksilik Asitler (IR)

O–H gerilmesi: **2500–3300 cm⁻¹** — geniş, devasa bant (hidrojen bağ ağının fiziksel kanıtı)
C=O gerilmesi: yaklaşık **1710 cm⁻¹** — keskin, şiddetli sinyal

Nitriller (IR)

C≡N gerilmesi: **2200–2260 cm⁻¹** — diğer fonksiyonel grupların sinyal vermediği "sessiz bölgede" keskin bir işaret

İsimlendirmenin Tarihçesi: Nimetlere Açılan Pencereler

Karboksilik asitlerin tarihsel isimleri, kaynaklandıkları yerlere işaret eder:

Formik Asit

Formica – karınca: karıncaların savunma mekanizmasına kodlanmış asit

Asetik Asit

Acetum – sirke: fermantasyonun ürünü; metabolizmada Asetil-CoA olarak merkezi rol

Bütrik Asit

Butyrum – tereyağı: sütün fermentasyonunda açığa çıkar

Valerik Asit

Valeriana – kedi otu: ekolojik dengenin kimyasal dili

IUPAC Sistemi: Sayısal Düzenin Kimyasal Dili

Karbon sayısına dayalı sistem: Metanoik → Etanoik → Propanoik → Butanoik...

> Şuursuz atomların sayısal bir nizam içinde dizilmesi — bu düzeni atomların kendi aralarında kararlaştırmadığını veriler açıkça göstermektedir.

→ Öngörülebilir Nizam

Karbon sayısı arttıkça kaynama noktası, erime noktası ve çözünürlük **öngörülebilir bir nizam içinde** değişir

→ Matematiksel Düzen

Bu matematiksel düzen, kâinattaki sayısal düzenin kimyasal dile dökülmüş halidir

Görevli Moleküller: Sentez

Özellik	Karboksilik Asitler	Nitriller
Geometri	Düzlemsel (sp^2)	Doğrusal (sp)
Temel etkileşim	Hidrojen bağı	Dipol-dipol
Biyolojik görev	pH tamponlama, kataliz	Tersinir kovalent inhibisyon
Spektroskopik imza	Geniş O–H (2500–3300 cm^{-1})	Keskin C≡N (2200–2260 cm^{-1})

Sonuç: Bağın Hikmeti

Angstromun yüzde biri kadar hassas bağ uzunlukları, dereceyle ölçülen bağ açısı sapmaları, entalpi-entropi telafisi — bunların hepsi kaba yaklaşımlar değil, **ince ayarlanmış değerlerdir.**

> Atomlar sp^2 hibriti yapmaya karar vermez; kuantum yasalarına itaat eder

> Asetat iyonu yükünü paylaşmayı tercih etmez; termodinamik kararlılık emrine uyar

> QueF enzimi substratını tanımaz; geometrik uyum onu yakalar

> Mikro âlemdeki bu hassas ayarların, makro âlemdeki yaşam fonksiyonlarını — DNA sentezini, protein katlanmasını, ilaç etkisini — kusursuzca desteklemesi; ilim, irade ve kudret sahibi bir yaratıcının eserine işaret eder.